

Rec'd PHOTO 10 JUN 2005

10/538686

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE(KR)	
(12) PATENT PUBLICATION GAZETTE(B1)	
(51) International Class A61K 47/00, A61K 9/22	(65) Laid-open Publication No.: 10-1988-0001301 (43) Laid-open Publication Date: April 22, 1988 * Patent No. <del>403209</del> (August 7, 1996)
(21) Application No.: 10-1987-0007706	(11) Publication No. 10-1996-0004857
(22) Application Date: July 16, 1987	(45) Publication Date APR. 16, 1996
(73) Patentee(s)	Eizai Kabushikikaisha
(72) Inventor(s)	Andoo Hidenobu Watanabe Smio Miyake Yasuo
Examiner : AN, So-Young	
(54) SUSTAINED-RELEASE DRUG PREPARATION	

BEST AVAILABLE COPY

*Abstract*

The present invention provides sustained-release drug preparation suitable for oral administration which contains a water-soluble drug, lipid substances and oils as main ingredients. The sustained-release drug preparation of the present invention comprises, as main components, (a) a water-soluble drug, (b) lipid substances which are solid or semi-solid at room temperature and selected from stearic acid, monostearate, distearate and tristearate of glycerin, hydrogenated castor oil, stearyl alcohol and sucrose ester of fatty acid and (c) vegetable or synthetic oils which are liquid at room temperature.

공고특허특1996-0004857

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 6  
A61K 47/00  
A61K 9/22

(45) 공고일자 1996년04월16일  
(11) 공고번호 특1996-0004857  
(24) 등록일자

(21) 출원번호	특1987-0007706	(65) 공개번호	특1988-0001301
(22) 출원일자	1987년07월16일	(43) 공개일자	1988년04월22일
(30) 우선권주장	61-167,865 1986년07월18일 일본(JP)		
(73) 특허권자	에이자이 가부시기가이샤 나이또오 유우지 1996년04월16일		
(72) 발명자	안도오 히데노부 일본국 기후쎄 가가미가하라시 소하라교즈미쵸 2-71 와다나베 스미오 일본국 아이찌쎄 니와군 후소오쵸사이쵸 나카요시이쎄 14-2반쎄 미야쎄 야스오 일본국 아이찌쎄 이누야마시하시즈메아자쵸도메기 1-17		
(74) 대리인	이주기 장수길		

심사관 : 안소영 (책자공보 제4416호)

(54) 지속성 억제

요약  
내용 없음.

대표도  
도1

명세서  
[발명의 명칭]  
지속성 억제

[도면의 간단한 설명]

제1도 내지 제5도는 본 발명에 의한 억제로부터의 약물의 용해 속도와 대응하는 대조물로부터의 동일한 약물의 용해 속도를 비교한 도표.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 수용성 약물, 지질 물질 및 오일을 주성분으로 함유하는 경구 투여에 적합 억제에 관한 것이다. 본 발명의 억제를 경구로 투여시킬 경우, 체내에서 약물을 용해시키는 속도가 목적하는 대로 조절되어 혈액 중의 약물 농도가 장기간 바람직한 농도로 유지된다. 그러므로, 본 발명의 억제는 제약 생성물로서 유용하다.

치료 목적을 위해 경구로 투여시키는 약물의 지속 시간을 조절하기 위한 방법으로서, 예를 들면 (i)지방 또는 왁스와 같은 수불용성 기재 중에 약물을 용해시키거나 또는 용융시킴으로써 수불용성 기재 중에 약물을 분산시키거나, (ii)약물을 생리학적으로 불활성인 플라스틱 기재안에 넣음으로써, 투여 후 플라스틱 기재는 체내에서 소화되지 않고 남게 되어 결국 체외로 방출되거나, 또는 (iii)약물을 친수성 고분자 물질 중에 분산시킴으로써, 투여 후 고분자 물질이 겔화되고, 이와 같이 겔화된 고분자 물질의 점성질층으로부터 약물이 점차적으로 용해되어 방출되는 것을 포함하는 여러 가지 방법이 이미 제안되어 왔다.

상기한 통상적인 기술에 따라서, 본 발명자들은 유효 약물의 용해에 대한 정밀한 시험을 행하였다. 그 결과로서, 본 발명자들은 간

단한 방법에 의하여 약물의 용해 속도를 목적하는 대로 조절시킬 수 있는 기술의 제공을 요망하게 되었다.

상기 발견에 기초하여, 본 발명자들은 광범위한 연구를 행하여 왔다.

상기 연구의 결과로서, 본 발명자들은 오일 및 지질 물질을 혼합하여 사용함으로써 약물의 용해 속도를 조절시킬 수 있음을 발견하였다.

그리하여, 본 발명의 한 특징으로서, 수용성 약물, 지질 물질 및 오일을 주성분으로 함유하는 지속성 약제가 제공된다.

지속성 약제는 선행 기술의 상기 문제점이 없으며, 즉, 종래의 지속 방출 방법의 난점을 해결하였다.

본 발명의 상기한 목적 및 기타 목적, 특징 및 잇점은 첨부 도면과 함께 다음의 본 발명의 설명 및 첨부된 특허 청구의 범위로부터 명백해진다.

본 발명의 신규 약제중의 경구 약물은 수용성 약물이다. 이 약물의 구체적인 예로서 부나조신 염산염, 페닐프로판올아민, 클로르페닐아민 말레산염 및 테오필린 등을 들 수 있다.

본 발명의 약제의 제조에 적합한 지질 물질의 예로서, 지방족 고급 지방산(예, 스테아르산, 미리스트산 및 팔미트산), 지방족 고급 알코올(예, 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올 및 스테아릴 알코올), 고급 지방산의 에스테르(예, 글리세린의 모노스테아레이트, 디스테아레이트 및 트리스테아레이트)와 수소 첨가된 피마자유, 왁스(예, 밀랍, 카르나우바 왁스, 일본 왁스 및 경랍) 및 탄화수소(예, 파라핀), 미세결정성 왁스 및 세레신, 그리고 특히 지방산의 슈크로오스 에스테르를 들 수 있다. 이들은 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

본 발명에서 사용할 수 있는 구체적인 오일에는 대두유, 면실유, 참깨유, 땅콩유, 올리브유, 해바라기유, 옥틸도데실글리세리드, 미그리올, 글리세린모노카프릴레이트, 실리콘 오일 등이 포함된다. 이들은 단독으로 또는 혼합하여 사용할 수 있다.

상기 3가지 주성분 이외에, 본 발명의 약제는 아래와 같은 하나 이상의 목적하는 보조제도 역시 적합한 양으로 함유할 수 있다.

즉, 락토오스, 결정성 셀룰로오즈(상표명 : "약물 및 식품 사용용 Avicel"), 옥수수 전분, 만니톨, 활석, 규산, 스테아르산 칼슘, 셀락, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시 프로필셀룰로오스, 에킬셀룰로오스, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등.

본 발명의 약제는 상기 성분들을 적합한 비로 혼합시키고, 이어서 생성된 혼합물을 경구 투여에 적합한 제형(예, 과립제, 분말 캡슐제, 과립 캡슐제 또는 압착정제)으로 형성시켜서 얻는다.

하기 실험 결과에 의해 나타난 바와 같이, 약물학적 유효 성분, 즉 본 발명의 약제로부터의 약물의 용해속도가 조절되어서 용해가 수시간 동안 지속된다.

본 발명의 약제를 이후 다음의 실시예에 의해 구체적으로 설명한다.

[실시예 1]

표 1의 성분을 동일한 표에 나타낸 양으로 사용하여, 3종류의 약제(1),(2) 및 (3)을 다음의 방법으로 각각 제조하였다.

표 1에 나타낸 약제 (1),(2) 및 (3)의 각 처방에 따라서, 부나조신 염산염, "S-370"(상표명, 지방산의 슈크로오스 에스테르) 및 "에토셀(Ethocel)-10"(상표명)을 20ℓ 슈퍼 혼합기에서 3분 동안 혼합시켰다. 이어서, 에탄올을 단독으로 첨가하거나 또는 옥틸도데실글리세리드 및 에탄올 두 가지를 혼합해서 첨가하였다. 생성 혼합물을 3분 동안 혼련시켰다. 이와 같이 하여 제조된 3종류의 덩어리들, 직경 0.5nm의 개구가 갖추어진 스크린이 장착된 원통형 조립기(造粒機) 중에서 각각 조립시켰다. 이들을 트레이 건조기 중에서 건조시킨 후, 이들을 각각 16~60메쉬로 하여 약제 (1),(2) 및 (3)을 얻었다.

[표 1]

혼합시킨 성분 \ 약 제	(1) (g)	(2) (g)	(3) (g)
부나조신염산염	100	100	100
지방산의 슈크로오스 에스테르 (S-370)	800	700	600
에토셀-10(보조제) (에틸셀룰로오스)	100	100	100
옥틸도데실 글리세리드	—	100	200
총 계	1000	1000	1000

[ 실시예 2 ]

표 2의 성분을 동일한 표에 나타난 양으로 사용하여, 슈퍼 혼합기 중에서의 혼합 및 혼련 처리, 그리고 조립 처리를 60~70℃로 가열시킨 상태에서 행하는 것을 제외하고는 실시예 1의 방법에 따라서 독립적으로 두 종류의 약제(4) 및 (5)를 제조하였다.

상기 방법에서, 약제 (4) 및 (5)를 과립 형태로 얻었다.

[ 표 2 ]

혼합시킨 성분 \ 약 제	(4) (g)	(5) (g)
부나조신 염산염	300	200
스테아르산	800	750
참 계 유	—	50
총 계	1000	1000

[ 실시예 3 ]

실시예 2의 방법에 따라서, 표 3에 각각 나타난 조성의 과립형 약제 (6) 및 (7)을 제조하였다.

[ 표 3 ]

혼합시킨 성분	약 제	(6)	(7)
		(g)	(g)
테오필린		400	400
스테아르산 모노글리세리드		600	550
오일 미그리올		-	50
총 계		1000	1000

[실시에 4]  
실시에 2의 방법에 따라서, 표 4에 나타난 조성의 과립형 약제 (8)을 제조하였다.

[ 표 4 ]

혼합시킨 성분	약 제	(8)
		(g)
테오필린		500
외관이 좋은 왁스 (경화 피마자유)		300
폴리비닐 피롤리돈 (K-30)		50
옥탈도데실 글리세리드		150
총 계		1000

[실시에 5]  
실시에 1의 방법에 따라서, 표 5에 나타난 조성의 과립형 약제 (9)를 제조하였다.

[ 표 5 ]

혼합시킨 성분	약 제	(9)
		(g)
클로르페닐아민 말레인염		200
지방산의 슈크로오스 에스테르 (S-370)		500
에토셀-10		50
실리콘 오일		200
총 계		1000

[실시예 6]

실시에 2의 방법에 따라서, 표 6에 나타난 조성의 과립형 약제 (10)을 제조하였다.

[표 6]

혼합시킨 성분	약 제 (10) (g)
제닐프로판올아민	30
스테아릴 알코올	55
폴리비닐 피롤리돈(K-30)	5
땅콩유	10
총 계	100

대응하는 과립형 약제(1) 내지 (9)로부터 각각의 약물의 조절절된 용해 정도를 퍼들(puddle) 방법에 따라서 다음 방법으로 관찰하였다. 각각의 약제로부터 100mg씩을 시료로서 개별적으로 수집하였다. 용해 매질로서 일본국 약전의 2차 용액을 사용하여 각각의 시료를 용해시켰다. 이들의 용해된 양은, 이들의 u.v.(λ=245nm) 흡수 데이터들, 규정된 기지 농도의 대응하는 약물 용액, 예를 들면 별도로 제조한 부나조신 염산염 용액(표준 용액)을 측정해서 얻은 u.v. 흡수 데이터로부터 작도한 표준 검정 곡선과 비교함으로써 측정하였다. 각 시료로부터의 용해 속도, 즉, 상기 방법으로 얻은 시간 경과에 따른 이들의 용해 속도를 제1 내지 5도에 나타내었다.

즉, 제1도 내지 제5도는 일본국 약전에 규정된 2차 용액에 본 발명에 의한 대응하는 약제로부터의 약물의 용해 속도 및 대조 약제 (1),(4) 및 (6)의 시료의 대응하는 데이터를 시간의 함수(시)로서 도표화한 것이다. 각각의 도면에서, 약물의 용해 시간을 횡축에 시간 단위로 기입하고, 용해율을 종축에 %단위로 기입한다. 이들 도면에서, 약제(1)은 실시예 1의 표 1로부터 명백한 바와 같이 대조 약제로서, 본 발명에 있어서 3가지 필수 성분 중의 오일 성분(옥틸도데실글리세리드)을 함유하지 않았다.

제1도로부터 쉽게 예상되는 바와 같이, 용해율은 대조물[약제(1)]의 경우에 있어서, 측정하는 동안에 4시간만큼 빠른 경과 시간 후에 실질적으로 100%에 이르렀다. 이와 대조적으로, 약제(2)의 용해율은 측정 시간 20시간의 경과 후에 최종적으로 100%에 이르렀다. 약제(3)의 경우에 있어서, 용해율은 측정시간 20시간의 경과 후조차도 여전히 약 50%만큼 적었다.

이외에, 약제(2) 및 (3)은 동일한 성분을 사용함에도 불구하고 조성이 상이하기 때문에 상이한 용해 곡선(즉, 상이한 기울기)을 갖는다는 점은 주목할 만하다. 곡선에 의해 제시된 방 같이, 혼합비를 적절하게 변화시킴으로써 목적하는 대로 약물의 용해 속도를 조절하는 것이 가능하다.

제2도는 본 발명의 3가지 주성분 중에서 오일 성분을 혼합시키는 것 대신 스테아르산을 단독 지질 물질로서 배합시킨 약제(4)의 용해 곡선을 나타낸다. 약제 (4)의 용해 곡선을, 본 발명의 3가지 필수 성분 모두를 함유한 약제(5)의 용해 곡선과 비교하면, 약물(부나조신 염산염)의 용해 속도의 조절은 약제(5)에서 50g의 소량으로 첨가때문에 상당히 향상되었음을 알 수 있다.

제3도는 실시예 3의 약제(3) 및 (4) 중에 함유된 약물, 즉 테오필린의 용해 속도를 나타낸다. 용해 곡선으로부터, 제2도에 대하여 위에서 기재한 바와 정확히 같은 분석적 관찰 사실 및 이해 사실을 갖는 것이 가능하다.

제4도 및 제5도는 실시예 4의 약제(8)의 용해 속도 및 실시예 5의 약제(9)의 용해 속도를 나타낸다. 이들 약제의 용해 곡선을 상기 약제 (2),(3),(5) 및 (7)의 용해 곡선과 실질적으로 유사한 우수한 용해 조절을 달성할 수 있음을 나타낸다.

(57)청구의 범위

청구항1

a)수용성 약물과, b)스테아르산, 글리세린의 모노스테아레이트, 디스테아레이트 및 트리스테아레이트, 수소 첨가된 피마자유, 스테

아릴알코올, 및 지방산의 슈크로오스 에스테르로 이루어진 군 중에서 선택되는 실온에서 고상 또는 반고상인 지질 물질 및 c)실온에서 액상인 식물성 또는 합성 오일을 주성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 지속성 약제.

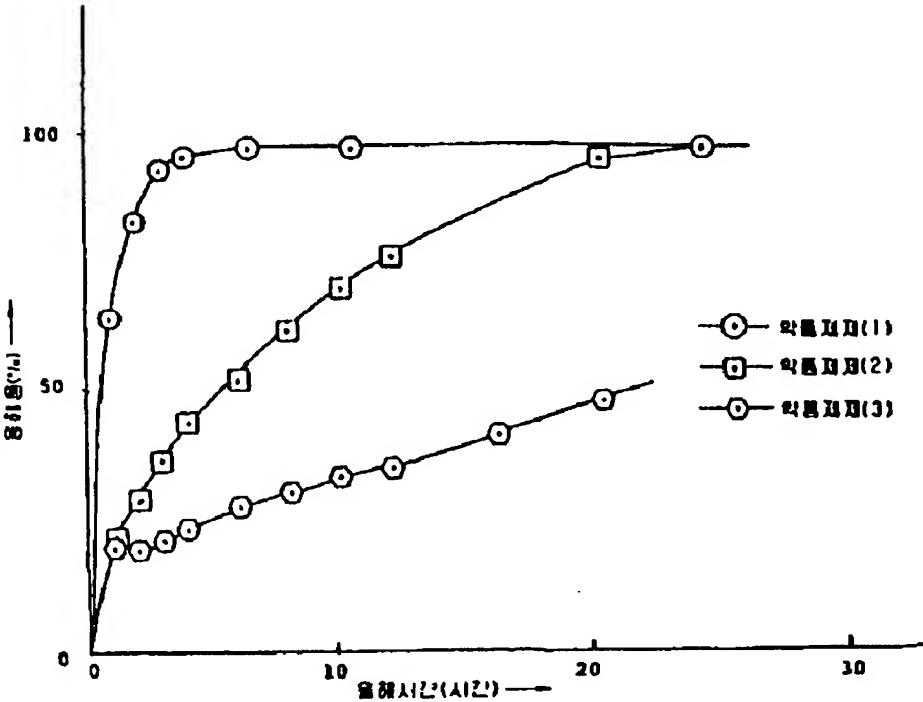
청구항2  
제1항에 있어서, 상기 수용성 약물은 부나조신 염산염, 페닐프로판올아민, 클로르페닐아민 말레산염 및 테오필린으로 이루어지는 군 중에서 선택된 1종 이상의 약물인 것인 지속성 약제.

청구항3  
제1항에 있어서, 상기 식물성 오일은 대두유, 면실유, 참깨유, 땅콩유, 올리브유 및 해바라기유로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 합성 오일은 옥틸도데실 글리세리드, 글리세린 모노카프릴레이트, 글리세린 디카프릴레이트 및 실리콘 오일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 지속성 약제.

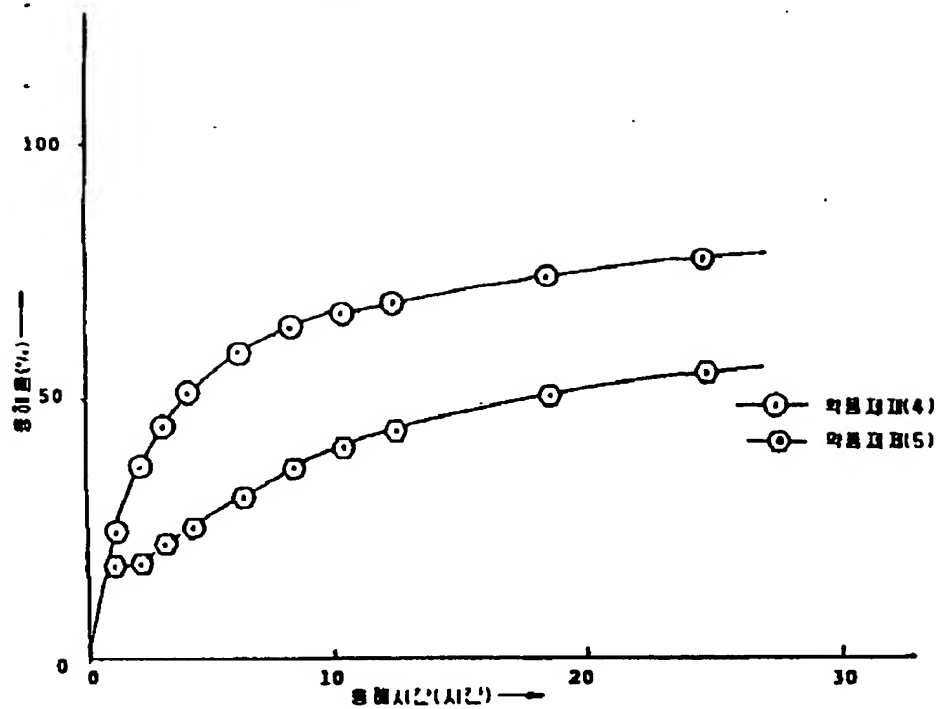
청구항4  
부나조신 염산염, 지방산의 슈크로오스 에스테르 및 옥틸도데실 글리세리드를 주성분으로 함유하는 지속성 약제.

청구항5  
제4항에 있어서, 상기 부나조신 염산염은 100중량부로 사용되고, 지방산의 슈크로오스 에스테르는 600중량부로 사용되며, 옥틸도데실 글리세리드는 200중량부로 사용되는 것인 지속성 약제.

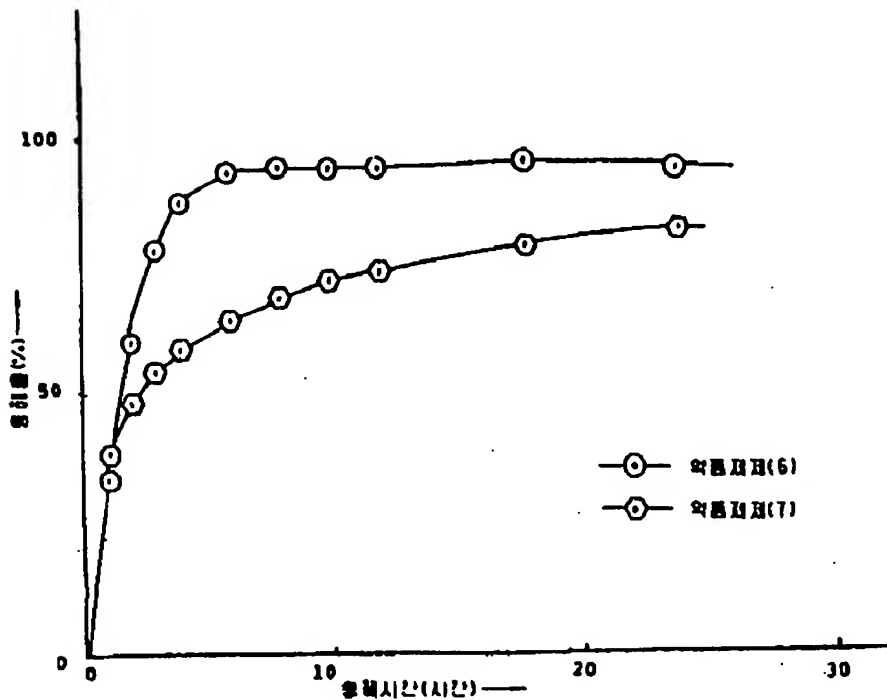
도면  
도면1



도면2

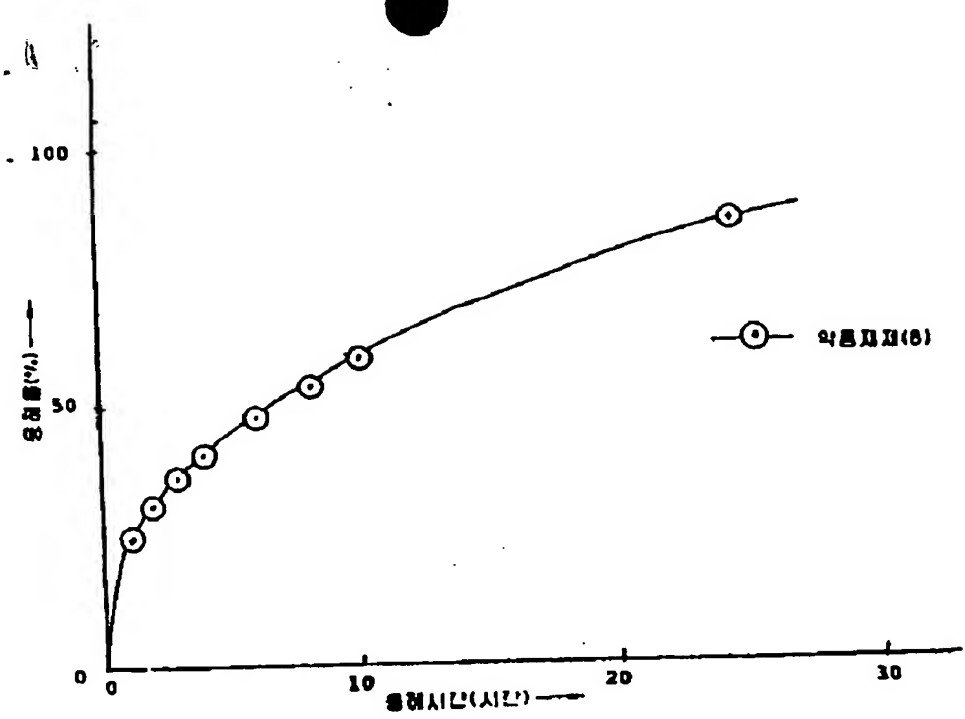


도면3

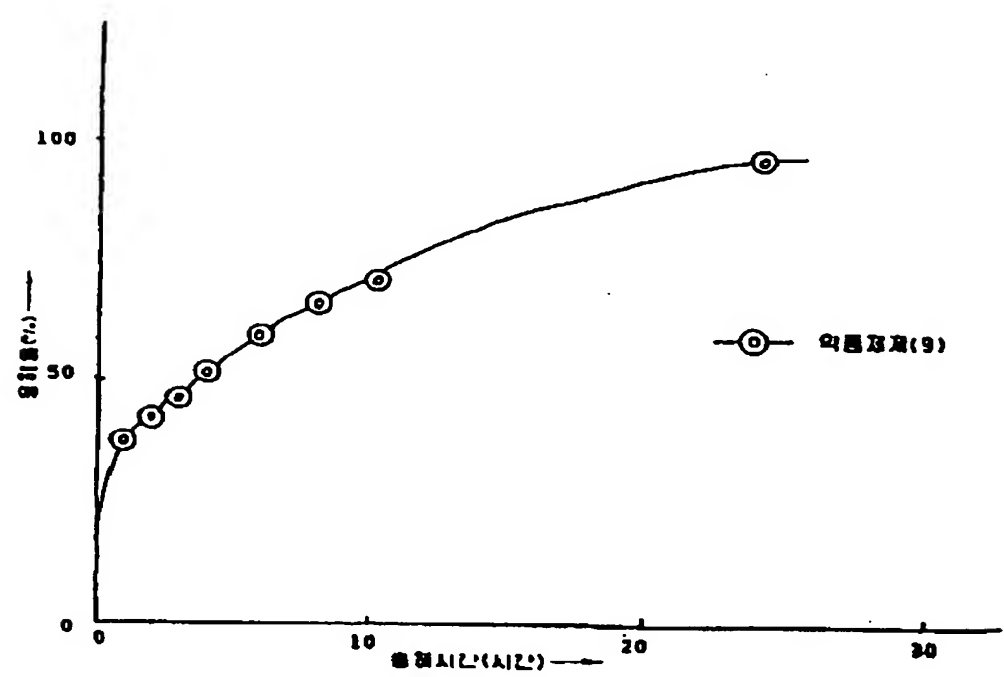


도면4





도면5



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**